

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 29 May 2001 (29.05.01)	
International application No. PCT/EP00/08257	Applicant's or agent's file reference 9942474vers
International filing date (day/month/year) 24 August 2000 (24.08.00)	Priority date (day/month/year) 06 September 1999 (06.09.99)
Applicant JONAS, Rochus et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

27 March 2001 (27.03.01)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Zakaria EL KHODARY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 19 OCT 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9942474-ve/rs	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08257	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 06/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D487/04		
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 27/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 17.10.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Wörth, C Tel. Nr. +49 89 2399 8726 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-25 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 eingegangen am 20/09/2001 mit Schreiben vom 19/09/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08257

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 98 49166 A (PFIZER) 5. November 1998 (1998-11-05)

D2: K.R.SEKHAR ET AL.: 'Design and Synthesis of Xanthenes and Cyclic GMP Analogues as Potent Inhibitors of PDE5', 1996, ACADEMIC PRESS, NASHVILLE

Das Dokument D2 wurde im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Eine Kopie des Dokuments wurde der Anmelderin mit Schreiben vom 19. Juli 2001 vorgelegt.

2. Begründete Feststellung nach Art. 35(2) PCT hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung (Referenz zu Punkt V)

Die vorliegende internationale Anmeldung offenbart Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-/Kreislaufsystems und zur Behandlung von Potenzstörungen.

2.1 Neuheit

Der Gegenstand der vorliegenden internationalen Anmeldung unterscheidet sich von D1 und D2 durch die **Benzyl-substituierte Amino-Gruppe** an Position 7 des Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-Grundkörpers.

Der Gegenstand der vorliegenden internationalen Anmeldung ist somit neu im Sinne von Art. 33(2) PCT gegenüber dem zitierten Stand der Technik.

2.2 Erfinderische Tätigkeit

Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik erachtet. Dieses Dokument offenbart in Anspruch 1 Position 5-substituierte Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-**7-one** sowie deren inhibitorische Aktivität gegenüber Phosphodiesterase V.

Somit kann die zu lösende Aufgabe darin gesehen werden, weitere Verbindungen bereitzustellen, die die gleiche biologische Aktivität wie D1 aufweisen.

Die von der Anmelderin vorgelegte Lösung dieser Aufgabe besteht

- in dem Austausch eines bioisosteren **Guanin-Grundkörpers** (Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on) durch einen entsprechend bioisosteren **Adenin-Grundkörper** (7-Amino-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin)
- in der Substitution eines Wasserstoffs der Amino-Gruppe an Position 7 des Adenin-Grundkörpers durch -CH₂-Phenyl.

Obwohl die technische Lehre von Dokument D2, Seite 142, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte, erster Absatz, aufgrund der inhibitorischen Wirkung des Adenin-Derivates 15a der **Amino-Gruppe an Position 7 einen entscheidenden Beitrag der PDE V-Bindung zuschreibt**, gibt es im zitierten Stands der Technik keinen Hinweis darauf, daß die cGMP-spezifische PDE V auch durch an Position 7 Benzyl-substituierten Adenin-Analoga entsprechend der vorliegenden Anmeldung inhibiert werden könnte.

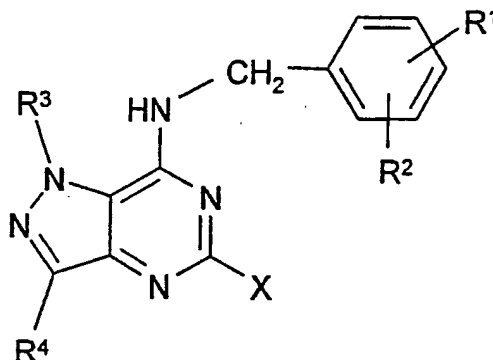
Somit ist der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung als erfinderisch im Sinne des Artikels 33(3) PCT zu bewerten, soweit die beanspruchten Verbindungen PDE V-inhibitorische Aktivität aufweisen.

Die anmelderin reichte mit Schreiben vom 19. September 2001 einen pharmakologischen Testbericht ein, aus dem hervorgeht, daß die getesteten Verbindungen potente PDE V-Inhibitoren sind.

Die oben genannte Aufgabe wird als gelöst bewertet. Die Anmeldung erfüllt somit die Erfordernisse von Art. 33(3) PCT.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O-,

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder A,

X einfach durch R^8 substituiertes R^5, R^6 oder R^7 ,

R^5 lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin
eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen, O, S
oder SO ersetzt sein können,

R^6 Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

R^7 Phenyl oder Phenylmethyl,

R^8 COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

(a) 5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-pentansäure;

(b) 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure;

(c) 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-buttersäure;

(d) 5-[7-(Benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-pentansäure;

(e) [7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure;

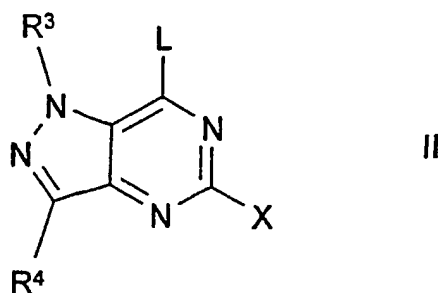
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

3. Verfahren zur Herstellung

von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

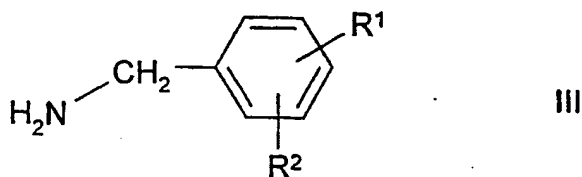


worin

R^3 , R^4 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.
6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.
7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase V-Hemmer.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 19 OCT 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9942474-ve/rs	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08257	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D487/04		
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.


2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 27/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 17.10.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Wörth, C Tel. Nr. +49 89 2399 8726



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-25 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 eingegangen am 20/09/2001 mit Schreiben vom 19/09/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 98 49166 A (PFIZER) 5. November 1998 (1998-11-05)

D2: K.R.SEKHAR ET AL.: 'Design and Synthesis of Xanthines and Cyclic GMP Analogues as Potent Inhibitors of PDE5', 1996, ACADEMIC PRESS, NASHVILLE

Das Dokument D2 wurde im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Eine Kopie des Dokuments wurde der Anmelderin mit Schreiben vom 19. Juli 2001 vorgelegt.

2. Begründete Feststellung nach Art. 35(2) PCT hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung (Referenz zu Punkt V)

Die vorliegende internationale Anmeldung offenbart Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-/Kreislaufsystems und zur Behandlung von Potenzstörungen.

2.1 Neuheit

Der Gegenstand der vorliegenden internationalen Anmeldung unterscheidet sich von D1 und D2 durch die **Benzyl-substituierte Amino-Gruppe** an Position 7 des Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-Grundkörpers.

Der Gegenstand der vorliegenden internationalen Anmeldung ist somit neu im Sinne von Art. 33(2) PCT gegenüber dem zitierten Stand der Technik.

2.2 Erfinderische Tätigkeit

Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik erachtet. Dieses Dokument offenbart in Anspruch 1 Position 5-substituierte Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-**7-one** sowie deren inhibitorische Aktivität gegenüber Phosphodiesterase V.

Somit kann die zu lösende Aufgabe darin gesehen werden, weitere Verbindungen bereitzustellen, die die gleiche biologische Aktivität wie D1 aufweisen.

Die von der Anmelderin vorgelegte Lösung dieser Aufgabe besteht

- in dem Austausch eines bioisosteren **Guanin-Grundkörpers** (Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on) durch einen entsprechend bioisosteren **Adenin-Grundkörper** (7-Amino-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin)
- in der Substitution eines Wasserstoffs der Amino-Gruppe an Position 7 des Adenin-Grundkörpers durch -CH₂-Phenyl.

Obwohl die technische Lehre von Dokument D2, Seite 142, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte, erster Absatz, aufgrund der inhibitorischen Wirkung des Adenin-Derivates 15a der **Amino-Gruppe an Position 7 einen entscheidenden Beitrag der PDE V-Bindung zuschreibt**, gibt es im zitierten Stands der Technik keinen Hinweis darauf, daß die cGMP-spezifische PDE V auch durch an Position 7 Benzyl-substituierten Adenin-Analoga entsprechend der vorliegenden Anmeldung inhibiert werden könnte.

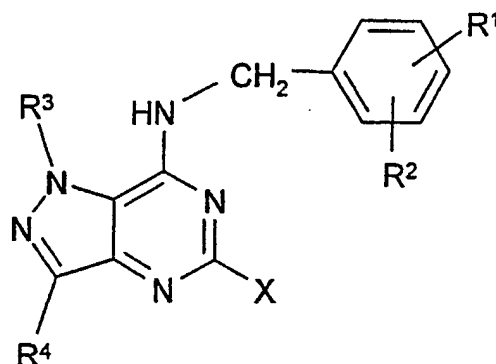
Somit ist der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung als erfinderisch im Sinne des Artikels 33(3) PCT zu bewerten, soweit die beanspruchten Verbindungen PDE V-inhibitorische Aktivität aufweisen.

Die anmelderin reichte mit Schreiben vom 19. September 2001 einen pharmakologischen Testbericht ein, aus dem hervorgeht, daß die getesteten Verbindungen potente PDE V-Inhibitoren sind.

Die oben genannte Aufgabe wird als gelöst bewertet. Die Anmeldung erfüllt somit die Erfordernisse von Art. 33(3) PCT.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O-,

R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H oder A,

X einfach durch R⁸ substituiertes R⁵, R⁶ oder R⁷,

R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin
eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen, O, S
oder SO ersetzt sein können,

R⁶ Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

R⁷ Phenyl oder Phenylmethyl,

R⁸ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

(a) 5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-pentansäure;

(b) 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure;

(c) 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure;

(d) 5-[7-(Benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-pentansäure;

(e) [7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure;

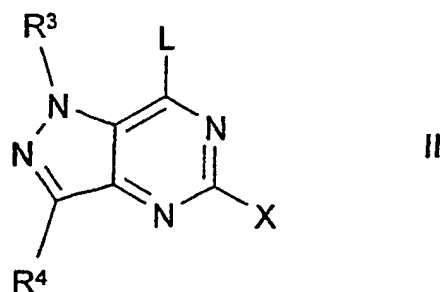
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

3. Verfahren zur Herstellung

von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

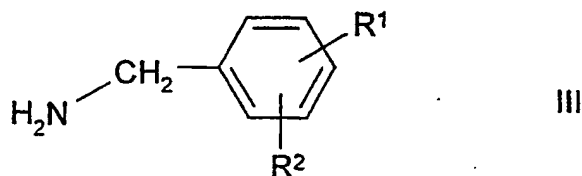


worin

R^3 , R^4 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.
6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.
7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase V-Hemmer.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Application No

PCT/EP 00/08257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P9/00 A61P15/10
 //(C07D487/04,239:00,231:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 49166 A (PFIZER) 5 November 1998 (1998-11-05) claims 1,10,12	1,5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2001

Date of mailing of the international search report

21/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

10/0703057

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9942474vers	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/08257	International filing date (day/month/year) 24 August 2000 (24.08.00)	Priority date (day/month/year) 06 September 1999 (06.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 487/04		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 4 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 March 2001 (27.03.01)	Date of completion of this report 17 October 2001 (17.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08257

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-25, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-9, filed with the letter of 19 September 2001 (19.09.2001),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/08257

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-98/49166 (PFIZER) 5 November 1998
(1998-11-05)

D2: K.R. SEKHAR ET AL.: 'Design and Synthesis of Xanthines and Cyclic GMP Analogues as Potent Inhibitors of PDE5', 1996, ACADEMIC PRESS, NASHVILLE.

Document D2 was not listed in the international search report. A copy of the document was sent to the applicant with the letter of 19 July 2001.

2. The present international application discloses pyrazolo[4,3-d]pyrimidines for combating diseases of the cardiovascular/circulatory system and for treating disturbances of potency.

2.1 Novelty

The subject matter of the present international application differs from D1 and D2 by the **benzyl-substituted amino groups** in position 7 of the pyrazolo[4,3-d]pyrimidine parent substance.

The subject matter of the present international application is therefore novel (PCT Article 33(2)) over the cited prior art.

2.2 Inventive step

Document D1 is considered the closest prior art. Said document discloses, in Claim 1, position 5-substituted pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-**7-ones** and the inhibitory effect thereof on phosphodiesterase V.

The problem of interest can therefore be considered to be the development of further compounds that have the same biological activity as D1.

The solution to the above problem proposed by the applicant consists in

- replacing a bioisosteric **guanine parent substance** (pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one) by a corresponding bioisosteric **adenine parent substance** (7-amino-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine);
- substituting a hydrogen of the amino group in position 7 of the adenine parent substance by -CH₂-phenyl.

Although the technical teaching of document D2 (page 142, left-hand column, last paragraph to right-hand column, first paragraph), as a result of the inhibitory effect of the adenine derivative 15a of the **amino group in position 7, assigns a decisive contribution to the PDE V compound**, the cited prior art does not indicate that cGMP-specific PDE V could also be inhibited by benzyl-substituted adenine analogues in position 7 in line with the present application.

The subject matter of the present application is therefore considered inventive (PCT Article 33(3)), insofar as the claimed compounds display PDE V-inhibitory activity.

The applicant submitted with the letter of 19 September 2001 a pharmacological test report which shows that the tested compounds are potent PDE V-inhibitors.

The aforementioned problem is considered to be solved. The application therefore meets the requirements of PCT Article 33(3).

10/070305

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 19 OCT 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9942474-ve/rs	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08257	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 06/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D487/04		
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 27/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 17.10.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Wörth, C Tel. Nr. +49 89 2399 8726 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-25 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 eingegangen am 20/09/2001 mit Schreiben vom 19/09/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-9
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-9
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-9
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 98 49166 A (PFIZER) 5. November 1998 (1998-11-05)

D2: K.R.SEKHAR ET AL.: 'Design and Synthesis of Xanthines and Cyclic GMP Analogues as Potent Inhibitors of PDE5', 1996, ACADEMIC PRESS, NASHVILLE

Das Dokument D2 wurde im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben. Eine Kopie des Dokuments wurde der Anmelderin mit Schreiben vom 19. Juli 2001 vorgelegt.

2. Begründete Feststellung nach Art. 35(2) PCT hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung (Referenz zu Punkt V)

Die vorliegende internationale Anmeldung offenbart Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-/Kreislaufsystems und zur Behandlung von Potenzstörungen.

2.1 Neuheit

Der Gegenstand der vorliegenden internationalen Anmeldung unterscheidet sich von D1 und D2 durch die **Benzyl-substituierte Amino-Gruppe** an Position 7 des Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-Grundkörpers.

Der Gegenstand der vorliegenden internationalen Anmeldung ist somit neu im Sinne von Art. 33(2) PCT gegenüber dem zitierten Stand der Technik.

2.2 Erfinderische Tätigkeit

Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik erachtet. Dieses Dokument offenbart in Anspruch 1 Position 5-substituierte Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-**7-one** sowie deren inhibitorische Aktivität gegenüber Phosphodiesterase V.

Somit kann die zu lösende Aufgabe darin gesehen werden, weitere Verbindungen bereitzustellen, die die gleiche biologische Aktivität wie D1 aufweisen.

Die von der Anmelderin vorgelegte Lösung dieser Aufgabe besteht

- in dem Austausch eines bioisosteren **Guanin-Grundkörpers** (Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on) durch einen entsprechend bioisosteren **Adenin-Grundkörper** (7-Amino-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin)
- in der Substitution eines Wasserstoffs der Amino-Gruppe an Position 7 des Adenin-Grundkörpers durch -CH₂-Phenyl.

Obwohl die technische Lehre von Dokument D2, Seite 142, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte, erster Absatz, aufgrund der inhibitorischen Wirkung des Adenin-Derivates 15a der **Amino-Gruppe an Position 7 einen entscheidenden Beitrag der PDE V-Bindung zuschreibt**, gibt es im zitierten Stands der Technik keinen Hinweis darauf, daß die cGMP-spezifische PDE V auch durch an Position 7 Benzyl-substituierten Adenin-Analoga entsprechend der vorliegenden Anmeldung inhibiert werden könnte.

Somit ist der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung als erfinderisch im Sinne des Artikels 33(3) PCT zu bewerten, soweit die beanspruchten Verbindungen PDE V-inhibitorische Aktivität aufweisen.

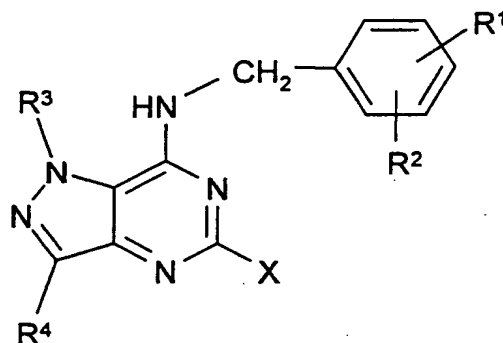
Die anmelderin reichte mit Schreiben vom 19. September 2001 einen pharmakologischen Testbericht ein, aus dem hervorgeht, daß die getesteten Verbindungen potente PDE V-Inhibitoren sind.

Die oben genannte Aufgabe wird als gelöst bewertet. Die Anmeldung erfüllt somit die Erfordernisse von Art. 33(3) PCT.

- 26a -

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O-,

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder A,

X einfach durch R^8 substituiertes R^5, R^6 oder R^7 ,

R^5 lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin
eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen, O, S
oder SO ersetzt sein können,

R^6 Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

R^7 Phenyl oder Phenylmethyl,

R^8 COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

- 27a -

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

(a) 5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-pentansäure;

(b) 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoesäure;

(c) 4-[7-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure;

(d) 5-[7-(Benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-pentansäure;

(e) 5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

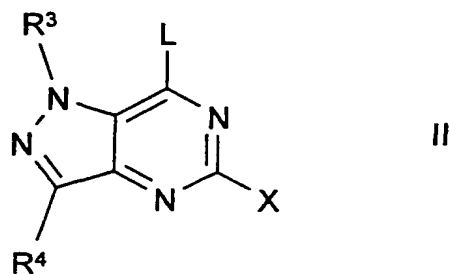
3. Verfahren zur Herstellung

von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

- 28a -

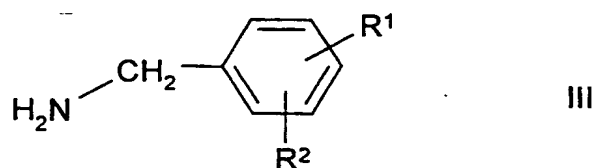


worin

R^3 , R^4 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

- 29a -

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.
6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.
7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase V-Hemmer.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AM DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9942474vers	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/08257	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2000
	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06/09/1999
Anmelder MERCK PATENT GMBH	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. -

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

P 00/08257

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P9/00 A61P15/10
 //(C07D487/04,239:00,231:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 49166 A (PFIZER) 5. November 1998 (1998-11-05) Ansprüche 1,10,12 -----	1,5

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. März 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 00/08257

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9849166 A	05-11-1998	AU 7644598 A	24-11-1998
		BG 103828 A	30-06-2000
		BR 9810233 A	17-10-2000
		CN 1253561 T	17-05-2000
		EP 0977756 A	09-02-2000
		HR 980222 A	28-02-1999
		JP 2000510485 T	15-08-2000
		NO 995211 A	25-10-1999
		PL 336586 A	03-07-2000
		HU 0001389 A	28-09-2000
